

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

2.047.885

(11) **N° de publication :**
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

(21) **N° d'enregistrement national :**
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)
69.21199

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt..... 25 juin 1969, à 11 h.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 11 du 19-3-1971.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.).... A 61 k 27/00//C 01 d 11/00; C 07 c 55/00.
(71) Déposant : SHERWIN Lewis et LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES
VERDUN LIMITÉE, résidant au Canada.

Mandataire : Cabinet H. Lebrun, B.P. 80, 74-Cluses.

- (54) Produits à base de composés du lithium.
- (72) Invention de : Lewis Sherwin.
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention est relative à des compositions thérapeutiques. Plus particulièrement, la présente invention est relative à des compositions thérapeutiques contenant des sels de carbonate ou de succinate de lithium.

- 5 Selon la présente invention, il a été constaté que des compositions à base de carbonate ou de succinate de lithium sont utiles pour soulager les symptômes de différentes maladies de la peau se manifestant dans un certain nombre de conditions cliniques d'étiologie variable. Ce sont des adjuvants précieux dans le traitement
10 des stomatites et des halitoses. Il a été également constaté, par exemple, que les présentes compositions sont actives pour soulager les fissures rectales, les hémorroïdes et autres affections rectales. Elles sont particulièrement utiles dans le traitement de différentes maladies de la peau et/ou du cuir chevelu telles que
15 les exanthèmes diaprés, les épidermes délicats, les pellicules, les alopecies partiaritaires, la raréfaction des cheveux, les cheveux cassants ; elles sont également utiles pour l'entretien des cheveux. En outre, lorsque l'on recherche une action anti-pruritive positive par application locale, il a été constaté que les
20 composés de la présente invention sont utiles pour les dermatites exfoliatrices, les prurits vaginaux ; ils ont une action anti-inflammatoire dans les éruptions inflammatoires, les dermatites par contact, les maladies de la peau, les irritations provoquées par les sumacs vénéneux, l'acné vulgaris, la gale, les psoriasis,
25 et pour les peaux sèches ; ils peuvent être employés comme talc d'hôpital et talc pour bébés ; leur utilité a été également constatée pour les irrigations, les douches, les gargarismes, et/ou pour les antisepsies locales, pour le traitement des brûlures et des excoriations, et pour les pansements humides.
30 Selon la présente invention également, il a été constaté que les compositions à base de succinate de lithium sont particulièrement utiles pour le traitement de certaines maladies mentales.
On suppose que le carbonate ou succinate de lithium des préparations selon la présente invention agit par le remplacement du
35 sodium cellulaire par le lithium ; en conséquence, il n'est pas surprenant qu'il soit possible de disposer d'une variété considérable de médicaments et de traitements en utilisant les nouvelles préparations.
- Un but de la présente invention consiste donc à assurer des
40 compositions thérapeutiques appropriées pour des applications lo-

cales, buccales et autres.

Des exemples de formes appropriées d'application locale selon la présente invention sont représentés par une crème, une pommade, une poudre antiseptique, un savon non moussant et une crème pour 5 la peau.

La méthode générale pour la préparation d'une forme d'unité de dosage spécifique comprend l'incorporation de l'ingrédient actif principal, le succinate de lithium, avec tous ingrédients complémentaires actifs et supplémentaires, la forme d'unité de dosage 10 étant obtenue par dispersion dans une huile fixée, homogénéisation en crème, pommade, gelée ou lotion, et mise en oeuvre de techniques faciles et courantes en fonction du type de forme d'unité de dosage désiré.

Les compositions contenant du succinate de lithium qui sont 15 appropriées pour administration buccale se présentent sous les formes pharmaceutiques connues pour des administrations de ce genre, par exemple des comprimés simples ou dragéifiés, des cachets, des sirops et des solutions aqueuses incluant des lavages de bouche, des suspensions huileuses, et les auxiliaires pharmaceutiques utilisés dans la production de ces formules sont les auxiliaires bien connus en pharmacologie, tout comme le sont également les moyens employés et les formules réalisées. Les compositions buccales 20 appropriées comprennent des cachets dans lesquels l'ingrédient actif ou les ingrédients actifs est mélangé ou sont mélangés avec des excipients inertes tels que par exemple du carbonate de calcium 25 ou du lactose en présence d'agents désintégrateurs tels que par exemple de l'amidon de maïs et d'agents lubrificateurs tels que par exemple du stéarate de magnésium.

Les formules des solutions aqueuses de succinate de lithium 30 pour utilisation buccale sont réalisées par l'incorporation des ingrédients actifs dans des milieux liquides pharmaceutiquement acceptables. Les milieux liquides peuvent contenir par exemple un agent épaississant pharmaceutiquement acceptable tel que par exemple de la carboxyméthylcellulose de sodium, et/ou des agents dulcifiants et sapidifiants pharmaceutiquement acceptables. Les formules de suspensions huileuses pour utilisation buccale peuvent être réalisées dans une huile végétale appropriée, de l'huile d'arachide par exemple, pouvant contenir des préservatifs et des agents dulcifiants appropriés.

40 Le carbonate ou le succinate de lithium peuvent également

être utilisés sous forme suppositoire rectale en les mélangeant avec des matières adjuvantes suppositoires, telles que des esters d'acides gras de glycérine ou des glycols tels que du beurre de coco, du monostéarate glycol propylène, etc..., en se servant pour 5 ces mélanges des techniques bien connues en pharmacologie.

La teneur en ingrédients actifs peut varier très largement, la composition définitive pouvant contenir de 1 à 90 % environ d'éléments agissants.

Différents ingrédients actifs complémentaires peuvent être 10 utilisés avec l'ingrédient actif principal afin d'assurer les effets thérapeutiques désirés. Il est possible d'employer par exemple : des analgésiques, tels que le menthol et l'alcool de benzyle; des bactéricides et des anti-biotiques, tels que la bacitracine, la polymyxine et les tétracyclines. Les corticostéroïdes anti-inflammatoires représentent des ingrédients actifs complémentaires 15 spécialement utiles. On entend par corticostéroïdes anti-inflammatoires les corticostéroïdes adrénalins et leurs dérivés qui possèdent une activité anti-inflammatoire locale. Ces corticostéroïdes comprennent la prednisone, la prednisolone, la prednisolone 6-méthyle, l'hydrocortisone, et la 0a-fluoro-16a-hydroxyprednisolone. 20

De même, différents ingrédients supplémentaires peuvent être utilisés dans la composition nouvelle. Les préparations topiques peuvent inclure des préservatifs, tels que par exemple de l'alcool de benzyle, du méthylparabène et du propylparabène ; des bases topiques, telles que par exemple le pétrolatum, la carbocire, les permaceti, l'alcool cétylique, les émulsifiants et similaires. 25

Les exemples qui suivent sont donnés comme illustrant le mode 30 le meilleur envisagé par les demandeurs pour la mise en oeuvre de la présente invention ; mais ces exemples ne doivent pas être considérés comme limitatifs.

EXEMPLE 1

Des comprimés, contenant chacun 300 mg de succinate de lithium, sont préparés à partir des ingrédients suivants :

Succinate de lithium	0,3 gramme
Amidon	0,5 gramme

Les ingrédients finement pulvérisés sont bien mélangés et mis en granules avec du sirop et de la colle d'amidon. On fait sécher la granulation et on la comprime en tablettes en utilisant du stéarate de calcium et de l'amidon comme lubrifiants.

EXAMPLE 2

Des capsules de gélatine durcie, contenant chacune 390 mg de sel de succinate de lithium, sont préparés à partir des quantités et types suivants d'ingrédients :

5	Succinate de lithium	0,3 gramme
	Lactose	0,05 gramme
	Amidon	0,05 gramme
	Talc	0,02 gramme

On prépare un mélange uniforme du sel et d'un ingrédient supplémentaire, et l'on garnit avec ce mélange une capsule de gélatine durcie en deux parties. Ces capsules, étant administrées par la voie buccale, présentent une certaine utilité clinique dans le traitement de conditions psychiatriques.

EXAMPLE 3

15 Des suppositoires rectaux, contenant chacun 200 mg de sel d'acide de succinate de lithium, sont préparés à partir des quantités et types suivants d'ingrédients :

	Succinate de lithium (desséché)	0,2 gramme
	Talc	0,05 gramme
20	Acide stéarique	0,01 gramme
	Beurre de coco base (q.s.p. 1gr.)	0,65 gramme

On mélange ensemble les ingrédients ci-dessus ; on place dans des moules à suppositoires, et l'on fait prendre au froid pendant une période de douze heures environ à 0 ° C.

25 100 grammes de savon non moussant, chaque gramme contenant 2500 mg de succinate de lithium, sont préparés à partir des quantités et types suivants d'ingrédients :

	Succinate de lithium	2,5 % (anhydre)
30	Sel de sodium d'alcool butylique sulfonaté	
	Ester méthylique d'acide benzoïque parahydroxyde	
	Acide citrique tampon	
35	Alcools de lanoline	
	Chlorestrine	
	Agent émulsifiant	
	Eau	

Les ingrédients sont bien mélangés et homogénéisés, chaque 40 groupe d'ingrédients contenant 2,5 % (2500 mg pour 100 grammes)

d'ingrédient actif.

EXEMPLE 5

On prépare 100 grammes de crème à partir des quantités et types suivants de matières :

5	Succinate de lithium	5 grammes
	Soufre ppt	5 grammes
	Alcool cétylique base	90 grammes

Les ingrédients sont fondus ensemble par chauffage à 78 ° C environ. L'on ajoute à volonté de la teinte et du parfum non allergique. On agite ensuite le mélange et on laisse refroidir à la température ambiante jusqu'à ce que le tout soit congelé. Cette crème donne de bons résultats en application locale sur le cuir chevelu, comme produit d'entretien pour les cheveux, pour les pellicules, la raréfaction des cheveux, les cheveux cassants et les 15 alopécies partiaritaires. La quantité de succinate de lithium peut être augmentée de 20 % ou de 30 %, en remplaçant la quantité indiquée ci-dessus par la nouvelle quantité désirée en ce qui concerne cet ingrédient.

EXEMPLE 6

20 On prépare 100 grammes de crème à partir des quantités et des types suivants d'ingrédients :

	Succinate de lithium	10 grammes
	Base type huile et eau (ou huile minérale) pH approximatif 4,9	
25	Alcools saturés gras cétyliques et émulsifiants non irritants	90 grammes

On dessèche le succinate de lithium jusqu'à éloignement de l'eau de cristallisation. Attention : il est important, à ce stade, d'éviter la carbonisation. Après ceci, on incorpore la base en faisant fondre ensemble par chauffage à 78 ° C environ. On laisse ensuite le mélange refroidir à la température ambiante jusqu'à ce que le tout soit congelé. Cette crème donne de bons résultats pour des applications topiques (locales), là où l'on désire une action anti-pruritique positive. La quantité de succinate de lithium peut être diminuée ou augmentée en remplaçant la quantité indiquée ci-avant par la nouvelle quantité désirée en ce qui concerne cet ingrédient.

EXEMPLE 7

On prépare 100 grammes de pommade à partir des quantités et 40 types de matières suivants :

Succinate de lithium	10 grammes
Lanoline base (anhydre)	90 grammes
(ou autre corps gras base) non allergique	

- 5 Les deux ingrédients sont fondus ensemble à 75 ° C environ avec agitation jusqu'à ce que la totalité du mélange soit homogène. On laisse refroidir le mélange, en agitant occasionnellement, jusqu'à ce que celui-ci soit congelé à la température ambiante. Cette pommade est appropriée pour des applications locales aux endroits où se manifestent les inflammations, et elle est particulièrement utile lorsqu'un corps gras de base est indiqué ; elle est également à recommander dans des conditions de peau sèche.

EXAMPLE 8

- 100 millilitres d'une préparation buccale liquide sont préparés à partir des quantités et types d'ingrédients suivants :

Succinate de lithium	2 grammes
Menthol	0,25 gramme
Biborate de soude	2 grammes
Colorant végétal, cinnamome	

- 20 aromatique, base aqueuse q.s.p. 100 gr 95,75 grammes
On fait dissoudre dans la base aqueuse l'ingrédient actif et le colorant et l'aromate préservatifs. Bien mélanger la solution et porter au volume par eau q.s.p.

EXAMPLE 9

- 25 On prépare 100 grammes de poudre antiseptique à partir des quantités et types suivants d'ingrédients :

Succinate de lithium (desséché)	
maille fine	10 grammes
Phénosulfonate de zinc	2 grammes
Sulfate de magnésie	87 grammes
Menthol	0,5 gramme
Thymol	0,5 gramme

- 30 On fait entrer progressivement le succinate de lithium dans le mélange de phénosulfonate de zinc, de sulfate de magnésie, de menthol et de thymol. On broie la totalité du mélange jusqu'à ce que celui-ci soit homogène ; il est alors approprié comme antiseptique pour les brûlures, les excoriations et similaires.

EXAMPLE 10

- 100 grammes d'une composition pulvérulente sont préparés à partir des quantités et types suivants d'ingrédients :

Succinate de lithium (poudre desséchée maille fine)	5 grammes
Talc base (maille soie)	60 grammes
Poudre silicone	35 grammes

- 5 On ajoute le succinate de lithium au mélange de talc base et de poudre silicone. On broie la totalité du mélange jusqu'à ce que celui-ci soit homogène. On ajoute à volonté du colorant neutre et du parfum non allergique. Le composé est approprié pour saupoudrage sur les endroits où se manifeste l'inflammation, et doit
- 10 être particulièrement recommandé comme talc pour utilisation dans les hôpitaux et sur les bébés, ou pour prévenir les exanthèmes diaprés créés par des démangeaisons échauffantes.

EXEMPLE 11

On mélange 10 grammes de succinate de lithium à 90 grammes
 15 des ingrédients suivants pour composer une crème non allergique :
 glycol propylénique - alcool cétylique
 monostéarate de glycéryle - spermaceti
 alcool isopropylique - polysorbate 60 (marque déposée)
 méthylparabène - propylparabène.

EXAMPLE 12

On mélange 10 grammes de carbonate de lithium à 90 grammes des ingrédients suivants pour composer une pommade non allergique :
 oxycholestérine - huile minérale U.S.P.
 sorbitol - alcool cétylique
 25 stéarate de triéthanolamine - eau épurée.

REVENDICATIONS

- 1- Produits à base d'un composé du lithium caractérisés par le fait qu'ils comportent, en composition thérapeutique, du succinate de lithium, mélangé à un excipient pharmaceutiquement acceptable, destiné pour le traitement des maladies de la peau et des maladies mentales.
- 2- Produits à base d'un composé du lithium caractérisés par le fait qu'ils comportent, en composition thérapeutique, du carbonate de lithium, mélangé à un excipient pharmaceutiquement acceptable, destiné pour le traitement des maladies de la peau.
- 10 3- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium en miction avec une base comprimée.
- 15 4- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium en miction dans une capsule de gélatine dure.
- 5- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base suppositoire.
- 20 6- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une base suppositoire.
- 7- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base savon non moussante.
- 25 8- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une base savon non moussante.
- 9- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base crème.
- 30 10- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une base crème.
- 11- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base pommade.
- 35 12- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate

de lithium dans une base pommade.

13- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base aqueuse.

5 14- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une base aqueuse.

15- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base poudre antiseptique.

16- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une base poudre antiseptique.

17- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base poudre à saupoudrage.

18- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une base poudre à saupoudrage.

20 19- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une base crème capillaire.

25 20- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une base crème capillaire.

21- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium dans une proportion de un pour cent à quatre vingt dix pour cent environ en poids de l'excipient.

30 22- Produits à base d'un composé du lithium, selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le carbonate de lithium dans une proportion de un pour cent à quatre vingt dix pour cent environ en poids de l'excipient.

23- Produits à base d'un composé du lithium, selon les revendications 1 et 11, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le succinate de lithium, en tant qu'ingrédient essentiel, dans une proportion de un pour cent à quatre vingt dix pour cent environ du poids de ladite pommade.

24- Produits à base d'un composé du lithium, selon les revendications 2 et 12, caractérisés par le fait qu'ils contiennent le

69 21199

10

2047885

carbonate de lithium, en tant qu'ingrédient essentiel, dans une proportion de un pour cent à quatre vingt dix pour cent environ du poids de ladite pommade.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.